

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



10/529454

(43) 国际公布日:

2004年4月8日(08.04.2004)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2004/028534 A1

(51) 国际分类号: A61K 31/41, 31/395, 9/24, A61P 35/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000838

(22) 国际申请日: 2003年9月29日(29.09.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 02131347.4 2002年9月29日(29.09.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 天津天士力集团有限公司(TIANJIN TASLY GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市北辰区北辰科技园辽河东路1号, Tianjin 300402 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 王永峰(WANG, Yongfeng) [CN/CN]; 费丹(FEL, Dan) [CN/CN]; 中国天津市河东区卫国道万东路红顶花园8号楼4门501, Tianjin 300182 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW)

OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: CONTROLLED RELEASES SYSTEM CONTAINING TEMOZOLOMIDE

(54) 发明名称: 一种替莫唑胺控释给药系统

(57) Abstract: The present invention relates to a controlled releases system, in particular to a controlled releases system containing temozolomide.

(57) 摘要

本发明涉及一种控释给药系统, 具体地说是一种含有替莫唑胺的控释给药系统。

一种替莫唑胺控释给药系统

技术领域

本发明涉及一种控释给药系统，具体地说是一种含有替莫唑胺的控释给药系统。

背景技术

替莫唑胺(Temozolomide)是一种抗癌药物，在鼠肿瘤研究中具有广谱的抗癌活性，替莫唑胺已经在临床抗癌活性研究中被证明对恶性黑色素瘤、蕈样霉菌病及高级神经胶质瘤有效。另外，替莫唑胺在皮下治疗小鼠异种移植的脑瘤，肺肿瘤均有效。在体外试验中，替莫唑胺抗肿瘤活性研究证明具有大量的抗肿瘤活性象脑瘤，卵巢瘤，黑色素瘤，还包括对常规药物(dacarbazine, carmustine, cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil, etoposide, and vinblastine)的化疗产生耐药的一些肿瘤。

在小鼠中研究替莫唑胺的药代动力学表明，替莫唑胺吸收非常快，半衰期是 1.13 h (i.p.)与 1.29 h (p.o.)。在替莫唑胺 I 期临床试验中，发现替莫唑胺吸收迅速，最大血浆浓度是在 0.7 h，半衰期为 1.8 h。替莫唑胺被证明具有很好的组织分布经由肾，肺，肝，能通过血-脑屏障(Brindley *et al.*, 1986; Newland *et al.*, 1997)。但替莫唑胺的血药浓度衰减过快，需要不断给药才能保持有效的血药浓度，这给患者带来不便或痛苦。药物控释在一定的时间内在体内可以按照一定的速率释放药物。目前，药物控释系统举例讲有非生物降解植入片和生物降解植入片，它们在一些药物中均有所应用。但是替莫唑胺的控释给药系统未见有研究成功的报道。

发明内容

本发明的主要目的是为了克服现有技术中替莫唑胺反复给药的不便, 提供一个能保持持续的治疗量的替莫唑胺控释给药系统。

本发明第一方面涉及控释给药系统, 其包括 3wt% -10wt% 的替莫唑胺及生物可降解高分子材料。

本发明再一方面涉及制备含替莫唑胺控释给药系统的方法, 其包括将 3wt% -10wt% 替莫唑胺与生物可降解的高分子材料混合。

根据本发明, 本发明中的所述控释给药系统可以各种适于控制释放替莫唑胺的剂型使用, 优选植入剂型如植入片。

根据本发明的一个实施方案, 含替莫唑胺的植入片如下制备:

- a. 溶解高分子材料于溶剂中以形成高分子材料溶液;
- b. 混合或分散替莫唑胺于高分子材料溶液中形成高分子材料-替莫唑胺混合物;
- c. 高分子材料-替莫唑胺混合经喷雾干燥形成微球;
- d. 微球经压片形成植入片。

其中, 步骤 a 中高分子材料选自下列材料: 聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、塑化聚氯乙烯、交联聚酯、聚碳酸酯、聚砜、聚苯乙烯、聚(2-戊烯)、聚(甲基丙烯甲酯)、聚(1,4-亚苯)、聚四氟乙烯和聚合酸酐, 优选聚合酸酐, 它是由 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)和癸二酸(SA)缩和而成的, CPP 和 SA 的比例为 20: 80、50: 50、80: 20、70: 30 和 30: 70, 优选为 20: 80; 用于聚合物溶解的溶剂是那些只能溶解聚合物而不溶解替莫唑胺且不与替莫唑胺发生反应的物质, 适合的聚合物溶剂举例讲包括二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯和丙酮, 优选为二氯甲烷; 步骤 c 中, 在喷雾干燥时, 控释物质替莫唑胺能与其他赋形剂或额外的稳定剂如缓冲液等混合。载体最好是无毒的, 无免疫的, 不会引起排斥的物质。合适的植入片的材料包括各种聚合酸酐。

根据本发明另一实施方案，含替莫唑胺的植入片是如下制备的：

- a'. 将聚合物溶解在溶剂中形成聚合物溶液；
- b'. 在此聚合物溶液中加入替莫唑胺水溶液，超声乳化形成初乳；
- c'. 将上述初乳倒入聚乙烯醇(PVA)中，溶剂挥发，微球硬化；
- d'. 水洗，除去 PVA 和残留的溶剂，得到微球；
- e'. 微球压片形成植入片。

其中，步骤 a' 中高分子材料为聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、塑化聚氯乙烯、交联聚酯、聚碳酸酯、聚砒、聚苯乙烯、聚(2-戊烯)、聚(甲基丙烯甲酯)、聚(1,4-亚苯)、聚四氟乙烯和聚合酸酐，优选聚酸酐，它是由 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)和癸二酸(SA)缩和而成的，CPP 和 SA 的比例为 20: 80、50: 50、80: 20、70: 30 和 30: 70，优选为 20: 80；用于聚合物溶解的溶剂是那些只能溶解聚合物而不溶解替莫唑胺且不与替莫唑胺发生反应的物质，适合的聚合物溶剂举例讲，包括二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯和丙酮，优选为二氯甲烷；CPP 与 SA 形成的高聚物在二氯甲烷中形成的浓度为 1-5%，优选浓度为 2%；步骤 b 中替莫唑胺水溶液的体积与有机相溶剂的比例为 1: 100-400，优选比例为 1: 100。

本发明中的所用生物可降解高分子材料如“聚合酸酐”是已知的或市售的或可按已知方法制备。

通过上述两种方法制备得到的替莫唑胺控释系统可以有很多形状，例如胶片、小球、柱状、片状等。

本发明的替莫唑胺植入片可以通过外科手术嵌入人或其他的动物身上，通过非全身给药方式例如植入皮下，入肌肉内，颅内，

阴道内，皮肤内等。提供需要的替莫唑胺剂量用于治疗上述提到的各种疾病。植入片的剂量是根据所述疾病的严重程度，患者体重、年龄、性别等。

本发明的替莫唑胺释放系统能够不断的控制释放出治疗量的替莫唑胺。这就意味着在很长的一段时间内（大约 1 小时至 4 个星期）通过植入片在体内控制释放达到替莫唑胺的治疗效果。本发明通过控释系统达到替莫唑胺的治疗效果是非常有意义的，其充分的发挥了替莫唑胺的生物活性。

本发明的替莫唑胺植入片可以用不同的载体进行制备。植入片植入后大约 30 天后降解。高聚合酸酐材料植入后大约 6-8 周降解。

附图说明

图 1 替莫唑胺植入片体内释药曲线，其中 “■” 为含有 3wt% 的替莫唑胺植入片，“●” 为 5wt% 替莫唑胺植入片，“▲” 为 10wt% 替莫唑胺植入片。纵坐标为累计释放量（%），横坐标为时间（小时）。

图 2 以替莫唑胺植入片对时间的平方根作图，其中 “■” 为含有 3wt% 的替莫唑胺植入片，“●” 为 5wt% 替莫唑胺植入片，“▲” 为 10wt% 替莫唑胺植入片。纵坐标为累计释放量（%），横坐标为时间的平方根。

具体实施方式

下述实施例仅用于说明本发明而对本发明并没有限制。

实施例 1 含 3% 替莫唑胺的植入片

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 20: 80 比例合成生物可降解聚酸酐 97g。加入替莫唑胺 3g，在室温状态下，通过二氯甲烷混合并且喷雾制成含量为 3wt% 的替莫唑胺缓释微

球，残余二氯甲烷用真空蒸干。

喷雾干燥条件为：进口温度 70℃；出口温度 65℃；雾化压力：15p.s.i.

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量，适量的微球在压模中 8000 p.s.i 5 秒压成包含 3wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm，厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马射线灭菌。

实施例 2

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 80: 20 比例合成生物可降解聚酸酐 99g。加入替莫唑胺 1g，在室温状态下，通过氯仿混合并且喷雾制成含量为 1wt% 的替莫唑胺缓释微球，残余二氯甲烷用真空蒸干。

喷雾干燥条件为：进口温度 75℃；出口温度 70℃；雾化压力：15p.s.i.

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量，适量的微球在压模中 8000 p.s.i 5 秒压成包含 1wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm，厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马射线灭菌。

实施例 3

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 30: 70 的比例合成生物可降解聚酸酐 90g。加入替莫唑胺 10g，在室温状态下，通过乙酸乙酯混合并且喷雾制成含量为 10wt% 的替莫唑胺缓释微球，残余二氯甲烷用真空蒸干。

喷雾干燥条件：进口温度 70℃；出口温度 65℃；雾化压力：15p.s.i.

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量, 适量的微球在压模中 8000 p.s.i5 秒压成包含 10wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm, 厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马射线灭菌。

实施例 4

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 70: 30 的比例合成生物可降解聚酸酐 95g。加入替莫唑胺 5g, 在室温状态下, 通过二氯甲烷混合并且喷雾制成含量为 5wt% 的替莫唑胺缓释微球, 残余二氯甲烷用真空蒸干。

喷雾干燥条件: 进口温度 75℃; 出口温度 60℃; 雾化压力: 15p.s.i.

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量, 适量的微球在压模中 8000 p.s.i5 秒压成包含 5wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm, 厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马射线灭菌。

实施例 5

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 50: 50 的比例合成生物可降解聚酸酐 95g。加入替莫唑胺 5g, 在室温状态下, 通过二氯甲烷混合并且喷雾制成含量为 5wt% 的替莫唑胺缓释微球, 残余二氯甲烷用真空蒸干。

喷雾干燥的条件: 进口温度 65℃; 出口温度 60℃; 雾化压力: 15p.s.i.

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量, 适量的微球在压模中 8000 p.s.i5 秒压成包含 5wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm, 厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马

射线灭菌。

实施例 6

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 20: 80 比例共聚物于室温制成 2% w/v 二氯甲烷溶液, 加入适量替莫唑胺水溶液, 混合经超声乳化形成 w/o 初乳。初乳在 2%PVA 水溶液中经高速混合形成乳剂, 该乳剂被倒入 0.1%聚乙烯醇(PVA)水溶液中于室温下搅拌 4 小时。二氯甲烷于室温蒸发, 微球在 PVA 水溶液中硬化。用双蒸馏水洗微球三遍, 除去残余二氯甲烷和 PVA。经冷冻干燥得到替莫唑胺含量为 4wt%的微球。微球粒径 20 微米左右, 为流动性的粉末。

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量, 适量的微球在压模中 8000 p.s.i5 秒压成包含 4wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm, 厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马射线灭菌。

实施例 7

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 80: 20 比例共聚物于室温制成 1% w/v 乙酸乙酯溶液, 加入适量替莫唑胺水溶液, 混合经超声乳化形成 w/o 初乳。初乳在 2%PVA 水溶液中经高速混合形成乳剂, 该乳剂被倒入 0.1%聚乙烯醇(PVA)水溶液中于室温下搅拌 4 小时。乙酸乙酯于室温蒸发, 微球在 PVA 水溶液中硬化。用双蒸馏水洗微球三遍, 除去残余二氯甲烷和 PVA。经冷冻干燥得到替莫唑胺含量为 6wt%的微球。微球粒径 20 微米左右, 为流动性的粉末。

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量, 适量的微球在压模中 8000 p.s.i5 秒压成包含 6wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm, 厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马

射线灭菌。

实施例 8

取 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(cpp)与癸二酸(SA)以 50: 50 比例共聚物于室温制成 5% w/v 氯仿溶液, 加入适量替莫唑胺水溶液, 混合经超声乳化形成 w/o 初乳。初乳在 2%PVA 水溶液中经高速混合形成乳剂, 该乳剂被倒入 0.1%聚乙烯醇(PVA)水溶液中于室温下搅拌 4 小时。氯仿于室温蒸发, 微球在 PVA 水溶液中硬化。用双蒸馏水洗微球三遍, 除去残余二氯甲烷和 PVA。经冷冻干燥得到替莫唑胺含量为 6wt%的微球。微球粒径 20 微米左右, 为流动性的粉末。

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量, 适量的微球在压模中 8000 p.s.i.5 秒压成包含 6wt% 替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm, 厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2*10Gy 伽马射线灭菌。

实验例 替莫唑胺植入片在动物体内药物释放动力学特点

本实验测定了替莫唑胺植入片在动物体内动态变化的规律及特点, 为临床药物合理应用提供参考。

实验材料

1. 仪器及试剂

Agilent1100 高效液相色谱仪; ODS 反相色谱柱 (Supelcolc-C18 250mm ×4.6mm, 5μm); DAD 检测器; 替莫唑胺标准品和替莫唑胺植入片由天津天士力集团提供 (制备方法同实施例 1); 甲醇, 醋酸, 醋酸乙酯等均为色谱纯。

2. 动物

成年雄性 Wister 大鼠, 体重 200-250g, 天津医科大学实验动物中心提供。

实验方法

1. 替莫唑胺植入片在大鼠脑内的溶蚀和释放

将 70 只大鼠随机分为 4 组，前 3 组每组 21 只，组 4 共 7 只。每只大鼠术前实行麻醉，剃毛，乙醇及碘酊消毒。在中线行 2cm 切口，随后在距离后部冠状缝 5-6mm 和一侧矢状缝 3mm 处以牙钻打孔，使用显微外科刀在皮质上造成一处约 4mm 深的缺口，前三组分别植入含替莫唑胺 3, 5, 10% 的植入片，第 4 组只植入空白聚合物片。完全止血后，以骨蜡封闭钻孔，生理盐水冲洗伤口，手术夹夹闭头皮伤口。

植入手术后的第 2, 6, 12h 和第 1, 3, 6, 10 天，每组分别处死 3 只动物（组 4 处死 1 只），从脑内重新取出植入片，使用干冰进行冷冻干燥。使用高效液相色谱法测定植入片中替莫唑胺的含量。

2. 替莫唑胺的提取

三种不同含量的替莫唑胺植入片以及空白植入片在特定时间点被从大鼠脑内回收，经冻干处理后，残留植入片置于 2ml 流动相中，超声 5min 充分溶解，4000rpm 5min 离心，取上清液 10ul 直接进样测定。

3. 替莫唑胺含量测定

Agilent1100 高效液相色谱仪；色谱柱：ODS 反相柱（Supelcolc-C18 250mm × 4.6mm, 5μm）；流动相甲醇-0.5% 醋酸（10: 90）；DAD 检测器，测定波长 330nm；流速 1ml/min；最低检出限为 0.1mg/ml；替莫唑胺植入片使用乙酸乙酯提取。

4. 替莫唑胺的体内释放量的表示：

$$\text{累计释放量} = \frac{\text{植入片中原有的平均药物量} - \text{回收植入片中的替莫唑胺平均含量}}{\text{植入片中原有的平均药物量}} \times 100\%$$

5. 标准曲线的制备

精密吸取浓度为 100ug/ml 的 TMZ 标准溶液 5, 10, 30, 100, 200, 300, 400uL, 分别置于离心管中, 氮气流吹干, 随后加入空白植入片, 依照 TMZ 提取方法处理, 得到浓度分别为 0.25, 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0 ug/ml 的系列 TMZ 标准溶液, 10ul 上清液进样测定峰面积值。以浓度 (C) 对峰面积 (A) 作图, 计算线性回归方程。

实验结果

1. 替莫唑胺植入片在大鼠脑内的溶蚀和释放, 见图 1。

表一 替莫唑胺植入片在大鼠脑内累积平均释药百分率 ($\bar{x} \pm S$, $n=3$)

	2h(%)	6h(%)	12h(%)	1d(%)	3d(%)	6d(%)	10d(%)
3% 植 入片组	9.27 \pm 0.38	40.37 \pm 2.15	55.54 \pm 3.53	68.13 \pm 4.12	73.82 \pm 5.82	92.17 \pm 6.42	100 \pm 2.58
5% 植 入片组	11.36 \pm 0.57	42.51 \pm 3.38	57.29 \pm 5.34	70.14 \pm 3.69	75.47 \pm 4.79	93.11 \pm 5.58	99.85 \pm 3.72
10% 植 入片组	10.73 \pm 0.63	44.18 \pm 2.65	62.83 \pm 4.17	74.38 \pm 6.13	78.89 \pm 6.33	90.05 \pm 7.32	100 \pm 4.29

2. 高效液相色谱测定结果, 标准曲线在 0.4-20ug/ml 范围内呈现良好的线性关系。

$$y=79.4810+14182.0760x \quad r=0.9999$$

实验结论

本研究结果表明, 替莫唑胺可以从植入片中缓慢释放。由药物释放量对时间平方根作图可以看出, 替莫唑胺植入片植入早期存在明显的线性关系, 说明替莫唑胺植入片在大鼠体内的降解呈现诱导期和溶蚀期两个明显的时相。在植入后的 1 小时左右的时间内, 即开始有游离替莫唑胺被释放出来。植入片在大鼠脑内可以持续释放替莫唑胺的时间超过 10 天。

权 利 要 求

1. 一种控释给药系统，其包括 3-10wt% 替莫唑胺和生物可降解高分子材料。
2. 权利要求 1 的控释给药系统，其为植入片。
3. 权利要求 1 或 2 的控释给药系统，其中生物可降解高分子材料选自至少一种聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二酯、塑化聚氯乙烯、交联聚酯、聚碳酸酯、聚砜、聚苯乙烯、聚(2-戊烯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(1,4-亚苯)、聚四氟乙烯或聚合酸酐。
4. 根据权利要求 3 的控释给药系统，其特征在于所述的生物可降解高分子材料为聚合酸酐。
5. 根据权利要求 4 所述的控释给药系统，其中聚合酸酐是由 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)和癸二酸(SA)缩和而成的。
6. 根据权利要求 5 所述的控释给药系统，其中所述的 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)与癸二酸(SA)的比例为 20: 80。
7. 一种替莫唑胺控释植入片的制备方法，其包括：
 - a. 溶解高分子材料于溶剂中以形成高分子材料溶液；
 - b. 混合或分散替莫唑胺于高分子材料溶液中形成高分子材料-替莫唑胺混合物；
 - c. 高分子材料-替莫唑胺混合经喷雾干燥形成微球；
 - d. 微球经压片形成植入片。
8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中步骤 a 中所述的高分子材料由 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)和癸二酸(SA)缩和而成。
9. 根据权利要求 7 或 8 所述的方法，其中 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)与癸二酸(SA)的比例为 20: 80。
10. 根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于步骤 a 中所述的溶剂为二氯甲烷。

11. 一种替莫唑胺控释植入片的制备方法，其包括：

a'. 将聚合物溶解在溶剂中形成聚合物溶液；

b'. 在此聚合物溶液中加入替莫唑胺，超声乳化形成初乳；

c'. 将上述初乳倒入聚乙烯醇(PVA)中，溶剂挥发，微球硬化；

d'. 水洗，除去 PVA 和残留的溶剂，得到微球；

e'. 微球压片形成植入片。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中步骤 a' 中所述的高分子材料由 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)和癸二酸(SA)缩和而成。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的方法，其中 3, 4-双-对位羧苯氧丙烷(CPP)和癸二酸(SA)的比例为 20: 80。

14. 根据权利要求 11 所述的方法，其中步骤 a' 中所述的溶剂为二氯甲烷。

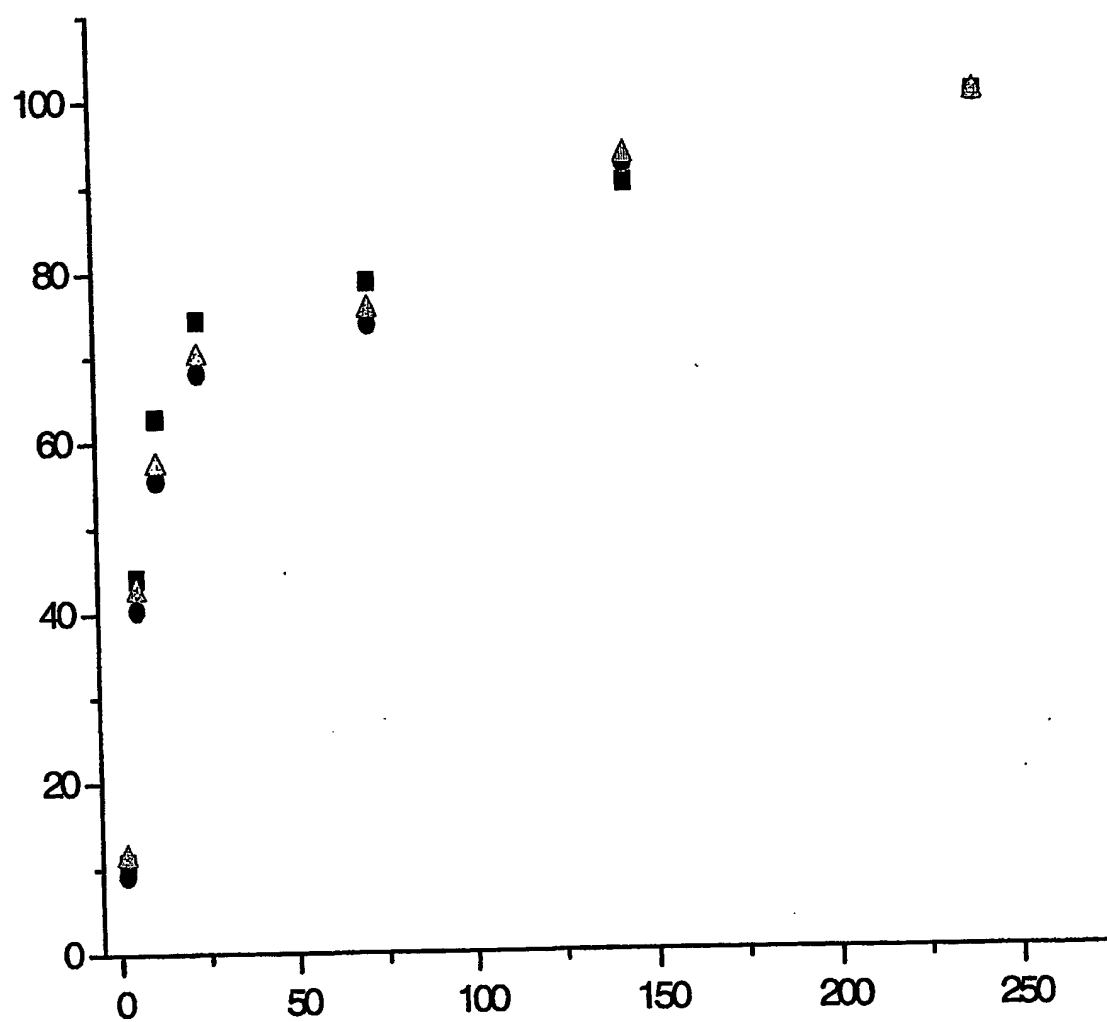


Fig. 1

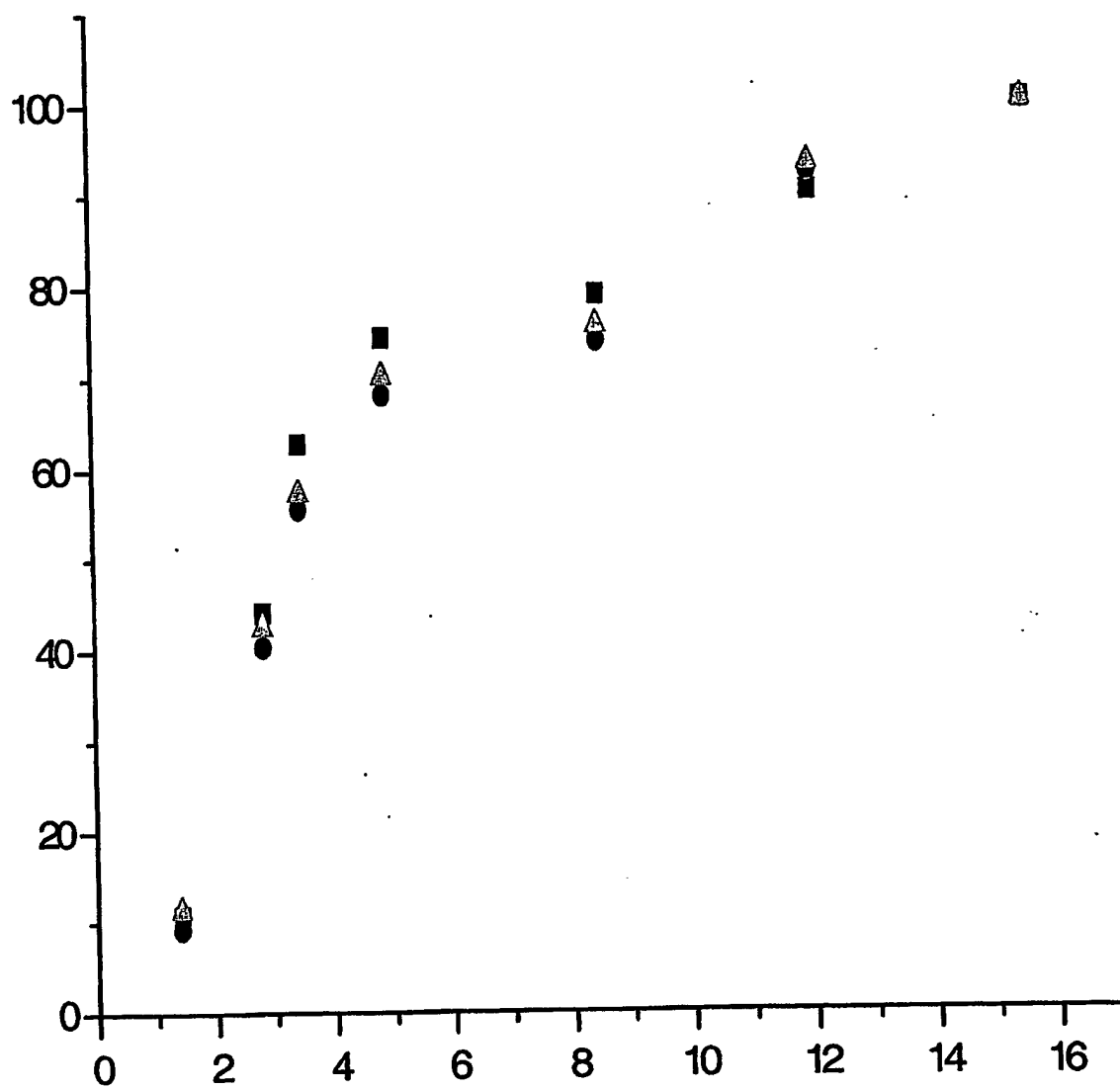


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN03/00838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷:A61K31/41,31/395,9/24, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

WPI+EPODOC+PAJ:IPC⁷: A61K31/41,31/395,31/33,9/24,9/22, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNPAT,CNKI

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI+EPODOC+PAJ+CNPAT+CNKI:temozolomide, tetrazine, imidazole, cancer, tumour, implant tablet, microsphere,...

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN,A,1345240(SCHERING CORP)17APR.2002 (17.04.02) see who document	1-14
A	CN,A,1156400(AXXIA PHARM LLC) 6. AUG. 1997 (06. 08. 97) see who document	1-14
A	WO,A1,0217971(PALMAYA PTY 公司)07.MAR.2002(07.03.2002) see who document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24.DEC.2003(24.12.03)

Date of mailing of the international search report
05 · FEB 2004 (05 · 02 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
WANG Jingjing
Telephone No. 86-010-62085257



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN03/00838

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
CN1345240A	14.04.02	WO0057867 A2	05.10.2000
		AU200039244A	16.10.2000
		EP1165071 A2	02.01.2002
CN1156400A	06.08.97	WO9600047 A1	04.01.1996
		EP0766538 A1	09.04.1997
		US5633000 A1	27.05.1997
		EP0766538 A4	03.12.1997
		US5858388 A	12.01.1999
		US6126956 A	03.10.2000
WO0217971A1	07.03.02	EP1317304 A1	11.06.2003
		AU200187349 A	13.03.2002

国际检索报告

PCT/CN03/00838

A. 主题的分类

IPC⁷:A61K31/41,31/395,9/24, A61P35/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

WPI+EPODOC+PAJ:IPC⁷: A61K31/41,31/395,31/33,9/24,9/22, A61P35/00

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

中国专利+中国期刊网

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI+EPODOC+PAJ+CNPAT+CNKI:temozolomide, tetrazine, imidazole, cancer, tumour, implant tablet, microsphere,...替莫唑胺, 四嗪, 咪唑, 癌, 肿瘤, 植入片, 微球.....

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN,A,1345240(先灵公司)17.4 月 2002 (17.04.02) 见全文	1-14
A	CN,A,1156400(艾克茜亚技术公司)6.8 月 1997 (06.08.97) 见全文	1-14
A	WO,A1,0217971(PALMAYA PTY 公司)07.3 月 2002(07.03.2002) 见全文	1-14

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

24.12 月 2003(24.12.03)

国际检索报告邮寄日期

05.2月2004 (05.02.2004)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

王晶晶

电话号码: 86-010-62085257



国际检索报告
关于同族专利成员的情报

申请号
PCT/CN03/00838

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
CN1345240A	14.04.02	WO0057867 A2	05.10.2000
		AU200039244A	16.10.2000
		EP1165071 A2	02.01.2002
CN1156400A	06.08.97	WO9600047 A1	04.01.1996
		EP0766538 A1	09.04.1997
		US5633000 A1	27.05.1997
		EP0766538 A4	03.12.1997
		US5858388 A	12.01.1999
		US6126956 A	03.10.2000
WO0217971A1	07.03.02	EP1317304 A1	11.06.2003
		AU200187349 A	13.03.2002

BEST AVAILABLE COPY